

Radyasyona bağlı oluşan karaciğer ve böbrek toksitesini önlemede amifostinin rolü

Prevention of radiation-induced liver and kidney toxicity: a role for amifostine

Mine UĞUZALP-KALDIR,¹ Vuslat YÜRÜT-ÇALOĞLU,² Ruşen COŞAR-ALAS,²
Tevfik Fikret ÇERMİK,³ Şemsi ALTANER,⁴ Sevgi ESKİOCAK,⁵ Mert SAYNAK,² Kamuran İBİŞ,²
Murat ÇALOĞLU,² Füsün TOKATLI,² Zafer KOÇAK,² Cem UZAL²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Erzurum Numune Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
²Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ³Nükleer Tıp Anabilim Dalı, ⁴Patoloji Anabilim Dalı, ⁵Biyokimya Anabilim Dalı

AMAÇ

Amifostinin karaciğer ve böbrek dokusu üzerine olan radyoprotektif etkisini sintigrafik ve histopatolojik yöntemlerle değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dişi Wistar Albino cinsi sıçanlar 3 gruba randomize edildi: kontrol grubu, sadece radyoterapi (RT) grubu ve amifostine+RT grubu (n=10, her grup). Karaciğer ve böbreği kapsayan tek alandan 600 cGy RT uygulandı. Amifostine ise RT'de 30 dakida önce 400 mg/kg intraperitoneal olarak verildi. Sıçanlar 6 ay takip edildi. Sintigrafik değerlendirme RT öncesi ve deneyi sonlandırmadan önce yapıldı. Postmortem dönemde ise dokular histopatolojik olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Amifostinin karaciğer ve böbrek üzerine radyoprotektif etkisi sintigrafik olarak kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, radyasyona bağlı histopatolojik değişiklikleri her iki dokuda da azaltmıştır.

SONUÇ

Sonuçlarımızın klinik çalışmalarla değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Anahtar sözcükler: Amifostin; böbrek/radyasyon etkisi; karaciğer/radyasyon etkisi; radyoterapi/yan etki; risk faktörleri; toksisite.

OBJECTIVES

To investigate the protective effect of amifostine against radiation induced liver and kidney injury of rats, using scintigraphic and histopathologic parameters.

METHODS

Female Wistar Albino rats were randomly allocated to 3 groups: control, radiotherapy alone (RT), and amifostine+RT (n=10). Single-dose of 600 cGy X-ray was performed with a single field compromised liver and right kidney. Amifostine was administered intraperitoneally at a dose of 400 mg/kg, 30 minutes before irradiation. Scintigraphic evaluation was performed before irradiation and the end of the study at 6 nd month. Histopathologic examinations were performed post mortem.

RESULTS

A clear protective effect of amifostine against radiation-induced late damage in liver and kidney was found with scintigraphic evaluation. In addition, amifostine reduced the decrease of histopathologic changes for both of the tissues.

CONCLUSION

The results showed that amifostine significantly reduced radiation-induced liver and kidney toxicity and therefore warrant additional study in a clinically relevant fractionated model.

Key words: Amifostine; kidney/radiation effects; liver/radiation effects; radiotherapy/yan etki; risk factors; toxicity.

Modern radyoterapi (RT) teknikleri kanser tedavisinde kür oranlarını ve lokal-bölgesel kontrolü artırsa da, RT'nin normal dokular üzerine toksik etkilerinin tamamen ortadan kaldırılmasını sağlamamıştır. RT uygulanan pek çok onkolojik vakada, RT alanına komşuluk dolayısıyla karaciğer ve böbreklerin girmesi, bu organlar üzerinde olumsuz etki oluşturabilmektedir. Radyasyona bağlı ortaya çıkan erken ve geç etkileri tedavi etmek her zaman mümkün olmadığı için yan etki oluşumunu önleyebilecek ajanların geliştirilmesi önem kazanmıştır. RT'nin normal hücrelerde de serbest radikal (SR) meydana getirerek yaptığı hasarı, SR temizleyici ajanlar kullanarak önlemek mümkündür. Amifostin gibi radyoprotektanlar, radyasyonun tümördeki etkinliğini azaltmadan, normal hücrelerdeki etkinliği düşürür. Bunun yanında amifostin kullanımı ile RT'nin tümör üzerindeki etkisi azaltılmadan istenen tümör kontrolü sağlanmıştır.^[1]

Radyasyona bağlı geç etkiler, glomerülo nefrit veya kronik pyelonefrit tarafından oluşturulan lezyonları hatırlatır. Radyasyon nefropatisi arteriyel lezyonlarıyla beraberdir. Kalın damarlar ancak geç safhada etkilenir.^[2]

Radyasyon hepatopatisinin temel lezyonu lobüller düzeyde santral ven trombozu, retrograd konjesyon nedeniyle hemoraji ve hepatositlerde ikincil değişiklikler şeklinde ortaya çıkar. Şiddetli akut hepatik değişiklikler sıklıkla fibrozis veya sirozu takip eden karaciğer yetersizliği ile sonuçlanır.^[3]

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada ortalama ağırlıkları 200 ± 25 g olan, 3-4 aylık, Wistar Albino cinsi 30 adet dişi sıçan kullanıldı. Tüm sıçanlar deneyin sonuna kadar 5'er sıçanlık kafeslerde, %50-60 nem oranı, $22 \pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklıkta, 12 saat gece ve 12 saat gündüz ışık periyodu olan ortamda saklandı. Sıçanların tümüne %20 protein içeren yem ve su verildi. Çalışma süresince haftalık ağırlık takibi yapıldı. Çalışmanın onayı, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan alındı.

Çalışmada 10'ar sıçanlık 3 grup oluşturuldu.

1. Grup I: Yalnız serum fizyolojik (SF) verilen kontrol grubu,

2. Grup II: Yalnız RT uygulanan ikinci kontrol grubu,

3. Grup III: Amifostin ardından RT uygulanan deney grubu.

Grup II ve grup III'teki hayvanlarda önce böbrek sintigrafisi, takip eden günlerde karaciğer sintigrafisi çekildi. Grup II ve grup III'teki sıçanlara karaciğer ve sağ böbreği içeren alandan anestezi altında RT uygulandı. Grup III'teki sıçanlara RT'den 30 dakika önce 400 mg/kg dozunda amifostin intraperitoneal olarak verildi.^[4] RT'nin tamamlanmasından sonra hayvanlar 6 ay süre ile izleme alındı. Altıncı ay sonunda grup II ve grup II-I'teki sıçanlarda 2. kez böbrek ve karaciğer sintigrafisi çekildi ve uygun yöntemle sakrifiye edildi. Sıçanların karınları açıldı. Karaciğer ve sağ böbrek çıkartıldı. Öncelikle doku örnekleri soğuk SF ile yıkandı. Böbrek dokusunun bir parçası patolojik inceleme için formalin içine konuldu. Karaciğer dokusu histopatolojik inceleme için formaline konuldu.

Böbrek sintigrafisi

Kullanılan kit ve radyofarmasotik: Statik böbrek sintigrafisinde kullanılan radyofarmasotik ajan, ticari kit olarak üretilen, böbrek dışında vücudun diğer organlarında anlamlı bir tutulumu olmayan ve tüm dünyada yaygın olarak kabul edilmiş şelatör bir ajan olan dimerkaptosüksinik asittir (DMSA). Sintigrafik görüntülemeye Tc-99m kullanılmıştır.

Doz, uygulama ve çekim prosedürü: Her bir sıçana kuyruk veninden 1 mCi Tc-99m DMSA enjeksiyonunu takip eden 4. saatte çekim yapıldı. Ksilazin (5-10 mg/kg im) ve ketamin (50-60 mg/kg im) enjeksiyonu ile anestezi sağlanmasını izleyen 10. dakikada gama kamera altına yatırılan sıçanlardan 10 dakikalık statik sintigrafik görüntü 128x128 matrikste düşük enerjili yüksek çözünürlüklü kolimatör takılı Siemens Orbiter Gama Kamera ve Medical Imaging Electronics (MIE) 5.0 bilgisayar yazılımı ile elde edildi ve kaydedildi.

Sintigrafik değerlendirme: Sintigrafik görüntü önce görsel olarak değerlendirildi, enjeksiyonun ve görüntülemenin uygun olması kararının ardından semikantitatif değerlendirme yapıldı. Enjeksi-

yon veya görüntülemenin uygun olmaması halinde 2 gün sonra çalışma tekrarlanarak gerekli olan optimum çalışma sonuçları elde edildi.

Semikantitatif değerlendirmede böbreklerin total fonksiyona katılımları değerlendirildi ve radyasyona maruz bırakılan sağ böbreğin uygulama öncesi ve uygulama sonrası "total fonksiyona katılım yüzdesi" hesaplandı. Ancak radyasyon tedavisi öncesinde de böbrekler arasında yüzde fonksiyonları açısından fark olabileceği için asıl değerlendirmeye "tedavi sonrası fonksiyon kaybı yüzdesi" alındı.

Bu değerlendirmeleri yapabilmek için görüntüler üzerinde sağ ve sol böbrekten ayrı ayrı olmak üzere tüm böbrekleri içerecek tarzda "ilgi alanları" çizildi ve bu ilgi alanları içeriğinden elde edilen radyofarmasotik tutulumu gama kamera bilgisayar sistemi aracılığıyla sayısal verilere dönüştürüldü.

Sağ böbrek total fonksiyona katılım yüzdesi (TF %-R):

"Sağ böbrekten elde edilen toplam radyofarmasotik tutulum miktarı ÷ Sağ ve sol böbrekten elde edilen toplam radyofarmasotik tutulum miktarı" formülü ile hesaplandı. Elde edilen bu oranlar tedavi sonrası fonksiyon kaybı yüzdesi hesabında kullanıldı.

Tedavi sonrası fonksiyon kaybı yüzdesi (FK %-R):

"Radyasyon öncesi [TF %-R] - Radyasyon sonrası [TF %-R]" formülü ile hesaplandı. FK %-R aracılığıyla sağ böbrekte radyasyon sonrası meydana gelebilecek fonksiyon kaybı sayısal olarak elde edildi.

Karaciğer sintigrafisi

Kullanılan kit ve radyofarmasotik: Karaciğer-safra yolları sintigrafisinde radyofarmasotik olarak kullanılan bir bilirubin analogu olan mebrofenin kullanılmıştır. Mebrofenin IV enjeksiyonu takiben tamamına yakın bir kısmı hızla hepatositler tarafından yakalanır ve safra yollarına sekrete edilir. Sintigrafik görüntülemeye Teknesyum-99m (Tc-99m) kullanılmıştır.

Doz, uygulama ve çekim prosedürü: Ksilazin (5-10 mg/kg, im) ve ketamin (50-60 mg/kg, im) enjeksiyonu ile anestezi sağlanmasını takip eden 10. dakikada gama kamera altına yatırılan her bir sıçanın kuyruk veninden 1 mCi Tc-99m mebrofenin enjeksiyonu yapıldı ve enjeksiyonla eşzamanlı olarak dakikada bir görüntü olmak üzere toplam 30 dakikalık dinamik sintigrafik görüntü 128x128 matriksde düşük enerjili yüksek çözünürlüklü Siemens Orbiter Gama Kamera ve MIE 5.0 bilgisayar yazılımı ile elde edildi ve kaydedildi.

Sintigrafik değerlendirme: Otuz adet sintigrafik görüntü öncelikle görsel olarak değerlendirildi. Enjeksiyon ve görüntüleme uygunsuz semikantitatif değerlendirme yapıldı. Enjeksiyon veya görüntülemenin uygun olmaması halinde 2 gün sonra çalışma tekrarlanarak gerekli olan optimum çalışma sonuçları elde edildi.

Semikantitatif değerlendirmede, karaciğerin ekstraksiyon ve sekresyon fonksiyonlarını gösteren Tmax ve T1/2 fonksiyonları değerlendirmeye alındı.

Tmax (dk): Hepatositlerin ekstraksiyon fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir ve enjeksiyonu takiben Tc-99m mebrofeninin karaciğerde en yüksek yoğunluğa ulaşması için geçen süreyi ifade eder. Bu sürenin uzaması hepatositlerin ekstraksiyon fonksiyonlarının bozulduğunun kantitatif bir göstergesidir.

T1/2 (dk): Hepatositlerin sekresyon fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. Ekstraksiyon sonrası hepatositler tarafından konsantre edilen Tc-99m mebrofeninin safra yollarına atılım hızını ifade eder. Pik aktivitenin yarılanması için geçen süre, sekresyon hızının ölçülmesinde kullanılan en yaygın parametredir ve bu sürenin uzaması hepatositlerin sekresyon fonksiyonlarının bozulduğunun bir göstergesidir.

RTS-Tmax G %: "Radyasyon öncesi (Tmax) – Radyasyon sonrası (Tmax)" formülü ile hesaplandı. RTS-Tmax G % ile karaciğerde radyasyon sonrası meydana gelebilecek ekstraksiyon kaybının yüzdesel olarak hesabı yapılmaktadır.

RTS-T1/2 G %: "Radyasyon öncesi (T1/2) - Radyasyon sonrası (T1/2)" formülü ile hesaplan-

dı. RTS-T1/2 G % ile, karaciğerde radyasyon sonrası meydana gelebilecek sekresyon kaybının yüzdesel olarak hesabı yapılmaktadır.

Radyoterapi

Her bir sıçan, ketamin (50-60 mg/kg, im) ve ksilazin (5-10 mg/kg, im) ile anestezi sağlandıktan sonra yüzüstü pozisyonda sabitlendi. Mecaserto marka Simics model simülatör kullanılarak karaciğer ve sağ böbreği içeren 4x5.5 cm ebatında bir alan simüle edildi. Simüle edilen ilk hayvanın, alan görüntülenmesi için röntgen filmi çekildi. Elde edilen röntgen filmi ile diğer sıçanların simülasyonu kontrol edildi. Sıçanların ön-arka kalınlığı cetvelle ölçülerek 1.5 cm yarı kalınlık saptandı. Kaynak-cilt mesafesi 80 cm olmak üzere 1.5 cm yarı kalınlığında doz hesaplanarak belirlenen alana Cis-Bio marka Cirus Kobalt 60 teleterapi cihazı ile tek fraksiyonda 0.89 Gy/dk doz hızında 6 Gy ışın uygulandı.^[5,6] Grup III'teki sıçanlara ışınlanmadan 30 dakika önce 200 mg/kg amifostin intraperitoneal olarak uygulandı.^[7,8]

Histopatolojik değerlendirme

Böbrek ve karaciğer dokuları 24 saatlik formaldehit tespitinden sonra karaciğerden bir dilim, böbrekten de vertikal olarak böbreğin yarısı alınarak doku takibine konuldu. Doku takibi sonrası parafine gömülerek 4 µ kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-eozinde boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Dokular aynı zamanda fibrozisin değerlendirilmesi amacıyla Sirius red ile boyandı. Karaciğer hasarı Lansing ve ark.'na^[9] göre konjesyon, *spotting* nekroz ve yaygın nekroz olmak üzere skorlandı. Böbrek hasarı ise radyasyona bağlı tübüler atrofi yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olmak üzere derecelendirildi.^[10]

İstatistiksel analiz

Veriler kodlanarak bilgisayara girildikten sonra, istatistik analizleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'nde bulunan S0064 Minitab Release 13 (lisans no: WCP-1331.00197) programı kullanılarak yapılmıştır. Sintigrafik parametreler için, her bir grubun RT öncesi ve sonrası kendisi ile yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanılırken,

grup II ile grup III arasında yapılan karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır. p değerinin 0.05'in altında olması durumunda iki değer arasında fark anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma, kontrol grubunda 10 sıçan, yalnız RT yapılan grupta 10 sıçan ve 400 mg/kg amifostin ardından RT yapılan grupta 9 sıçanın sakrifiye edilmesi ile tamamlandı. Amifostin+RT (AMF+RT) grubundan 1 sıçan ikinci sintigrafi çekiminden sonraki takip sırasında öldü.

Böbrek sintigrafisi sonuçları

RT ve AMF+RT gruplarına ait RT öncesi ve RT sonrası sağ böbreğin total fonksiyona katılım yüzdesi (TF %-R) ve fonksiyon kaybı (FK %-R) değerleri Tablo 1'te verilmiştir. RT öncesinde, RT ve AMF+RT gruplarına ait TF %-R değerleri ara-

Tablo 1

Böbrek sintigrafisi sonuçları

Grup	Sıçan No	RTÖ-TF %-R	RTS-TF %-R	FK %-R
RT	1	50	48	4
	2	51	49	4
	3	51	44	14
	4	52	49	6
	5	51	49	4
	6	50	47	6
	7	52	48	8
	8	53	49	8
	9	52	46	12
	10	52	46	12
AMF+RT	1	51	49	4
	2	51	50	2
	3	50	50	0
	4	51	51	0
	5	50	50	0
	6	51	51	0
	7	50	50	0
	8	51	51	0
	9	50	50	0
	10	51	51	0

RTÖ-TF %-R: Radyoterapi öncesi sağ böbrek fonksiyona katılım %'si; RTS-TF %-R: Radyoterapi sonrası sağ böbrek fonksiyona katılım %'si; FK %-R: Radyoterapi sonrası sağ böbreğin % kayıp oranı.

Tablo 2

Böbrek sintigrafisine ait ortalama değerler*

Grup	RTÖ-TF %-R	RTS-TF %-R	FK %-R
RT (n=10)	51.4±1.0 (50-53)	47.5±1.7 (44-49)	7.8±3.7
AMF+RT (n=10)	50.6±0.5 (50-51)	50.3±0.7 (49-51)	0.6±1.4

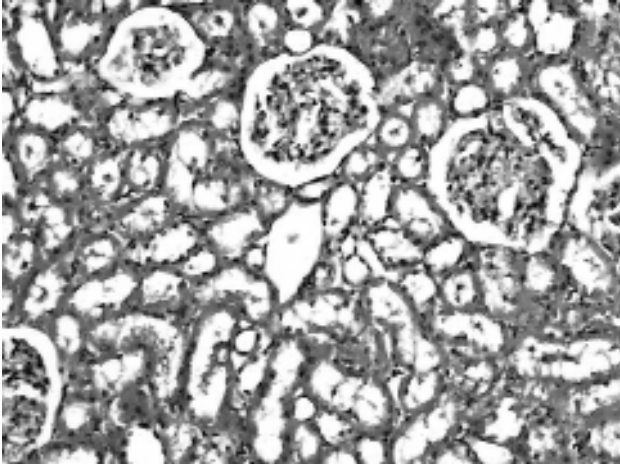
*Ortalama ± st. sapma (min-max); RTÖ-TF %-R: Radyoterapi öncesi sağ böbrek fonksiyona katılım %'si; RTS-TF %-R: Radyoterapi sonrası sağ böbrek fonksiyona katılım %'si; FK %-R: Radyoterapi sonrası sağ böbreğin % kayıp oranı.

sında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). RT grubunda, RT sonrası TF%-R, RT öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gösterirken ($p=0.005$), AMF+RT

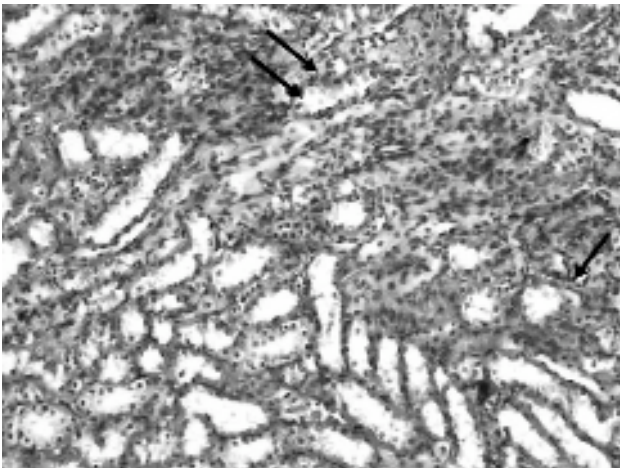
grubunda RT sonrası TF %-R korunmuş ve RT öncesi ve RT sonrası TF %-R arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). RT grubunun FK %-R değeri, AMF+RT ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde artış göstermiştir ($p=0.0002$) (Tablo 2). Kontrol grubuna sintigrafi çekilmemiştir.

Böbrek dokusuna ait patolojik bulgular

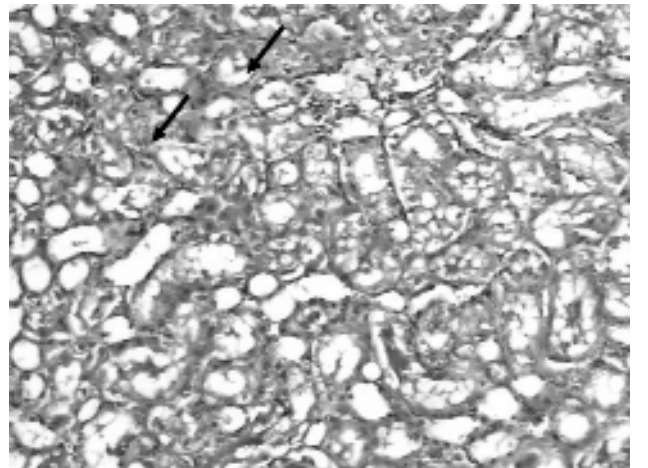
Sıçanlara RT uygulandıktan 6 ay sonra, böbrek kesitleri ışık mikroskopunda incelenmiştir. SF verilen kontrol grubunda, glomerüller ve tübül yapıların normal olduğu gözlenmiştir (Şekil 1). RT grubunda, böbrek tübülüslerinde yaygın atrofi ve tübülüsler arasında yaygın fibröz bağ dokusu artışı gözlenirken (Şekil 2) AMF+RT grubunda ise, böbrek tübülüslerinde seyrek atrofi ve tübülüsler arasında seyrek fibröz bağ dokusu artışı gözlenmiştir (Şekil 3).



Şekil 1. Grup I'e ait normal görümlü böbrek kesiti (H-E x 200).



Şekil 2. Grup II'ye ait böbrek kesiti: Tübülüslerinde yaygın atrofi (ok) ve tübülüsler arasında yaygın fibröz bağ dokusu artışı (çift ok) (H-E x 200).



Şekil 3. Grup III'e ait böbrek kesiti: Böbrek tübülüslerinde seyrek atrofi (ok) ve tübülüsler arasında seyrek fibröz bağ dokusu artışı (H-E x 200).

Histopatolojik inceleme sonucunda, grup I, grup II ve grup III'e ait radyasyona bağlı böbrek tübülüs atrofisinin ve böbrekte fibrozisin saptanan

dereceleri Tablo 3'de verilmiştir. Tablo 4'te ise grup I, grup II ve grup III'e ait elde edilen patolojik bulgulara göre derecelerin yüzde oranları verilmiştir.

Tablo 3

Böbrek dokusuna ait histopatolojik inceleme sonuçları

Grup	Sıçan No	Tübülüs atrofisi derece	Fibrozis derece
SF	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5	0	0
	6	1	1
	7	1	0
	8	0	0
	9	0	0
	10	0	0
RT	1	0	2
	2	1	2
	3	2	0
	4	0	1
	5	1	0
	6	0	1
	7	1	2
	8	1	0
	9	1	1
	10	1	0
AMF+RT	1	0	1
	2	1	0
	3	1	1
	4	2	1
	5	1	0
	6	0	0
	7	0	1
	8	1	1
	9	1	0

Böbrekte tübülüs atrofisi için SF ve RT grupları karşılaştırıldığında, derece 0 etki görülme oranının, SF grubunda %80 iken, RT grubunda %20'ye düştüğü görülmüştür. Derece 1 ve 2 etki görülme oranlarının ise sırasıyla, SF grubunda %20 iken RT grubunda %70'e çıktığı ve SF grubunda %0 iken RT grubunda %10'a çıktığı görülmüştür (Tablo 4). RT ve AMF+RT grupları karşılaştırıldığında, derece 0 etki görülme oranının, RT grubunda %20 iken, AMF+RT grubunda %40'a yükseldiği görülmüştür. Derece 1 etki görülme oranının, RT grubunda %70 iken AMF+RT grubunda %50'e düştüğü görülmüştür. Derece 2 etki görülme oranı ise RT ve AMF+RT gruplarında değişmemiştir ve her iki grupta %10 olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Böbrekte fibrozis için SF ve RT grupları karşılaştırıldığında, derece 0 etki görülme oranının, SF grubunda %90 iken, RT grubunda %40'a düştüğü görülmüştür. Derece 1 ve 2 etki görülme oranlarının ise sırasıyla, SF grubunda %10 iken RT grubunda %30'a çıktığı ve SF grubunda %0 iken RT grubunda %30'a çıktığı görülmüştür (Tablo 4). RT ve AMF+RT grupları karşılaştırıldığında, derece 0 etki görülme oranının da değişiklik görülmemiş ve her iki grupta %40 olarak bulunmuştur. Derece 1 etki görülme oranının, RT grubunda %30 iken AMF+RT grubunda %60'a çıktığı görülmüştür. Derece 2 etki görülme oranı ise RT grubunda %30 iken AMF+RT grubunda %60'a çıktığı görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4

Böbrek dokusuna ait patolojik bulguların % oranları

Grup	Tübülüs atrofisi derece (%)				Fibrozis derece (%)			
	0	1	2	3	0	1	2	3
SF (n=10)	80	20	0	0	90	10	0	0
RT (n=10)	20	70	10	0	40	30	30	0
AMF+RT (n=9)	40	50	10	0	40	60	0	0

Tablo 5

Karaciğer sintigrafisi sonuçları

Grup	Rıçan No	RTÖ-Tmax dk	RTÖ-T1/2 dk	RTS-Tmax dk	RTS-T1/2 dk	RTS- Tmax G %	RTS- T1/2 G %
RT	1	3	10	4	13	25	23
	2	2	9	3	14	33	36
	3	3	14	4	18	25	22
	4	3	9	5	22	40	59
	5	3	12	4	13	25	8
	6	4	11	5	13	20	15
	7	3	11	4	12	25	8
	8	3	11	4	14	25	21
	9	3	11	4	14	25	21
	10	4	12	4	14	0	14
AMF+RT	1	3	12	4	13	25	8
	2	3	13	3	12	0	-8
	3	4	13	5	16	20	19
	4	4	11	3	10	-33	-10
	5	3	10	3	10	0	0
	6	4	11	4	10	0	-10
	7	4	12	5	15	20	20
	8	4	13	3	15	-33	13
	9	3	10	3	10	0	0
	10	3	12	3	10	0	-20

RTÖ-Tmax dk: Radyoterapi öncesi Tmax dakika; RTÖ-T1/2 dk: Radyoterapi öncesi T1/2 dakika; RTS-Tmax dk: Radyoterapi sonrası Tmax dakika; RTS-T1/2 dk: Radyoterapi sonrası T1/2 dakika; RTS-Tmax G %: Radyoterapi sonrası Tmax gecikme %'si; RTS-T1/2 G %: Radyoterapi sonrası T1/2 gecikme %'si.

Karaciğer sintigrafisi sonuçları

Karaciğer sintigrafisi sonuçları Tablo 5'de verilmiştir. RT öncesinde grup II ve grup III arasında yapılan karşılaştırmada Tmax ve T1/2 için istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Grup II'de Tmax ve T1/2 değerinde RT sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzama izle-

nirken (sırasıyla $p=0.008$ ve $p=0.005$), grup III'te her iki parametrenin RT öncesi ve RT sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).

RTS Tmax G yüzdesi ve RTS-T1/2 G yüzdesi, grup II'de grup III'e göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak izlenmiştir (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.003$) (Tablo 7).

Tablo 6

Karaciğer sintigrafisine ait RT öncesi ve sonrası ortalama değerler

RT (n=10)	RT öncesi	RT sonrası
Tmax dk	3.1±0.6 (2-4)	4.1±0.6 (3-4)
T1/2 dk	11.0±1.5 (9-14)	14.7±3.0 (8-59)
AMF+RT (n=10)	RT öncesi	RT sonrası
Tmax dk	3.5±0.5 (3-4)	3.6±0.8 (3-5)
T1/2 dk	11.7±1.1 (10-13)	12.1±2.5 (10-16)

Tablo 7

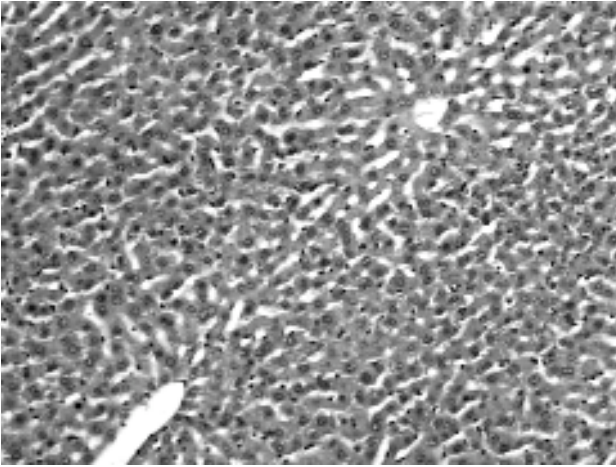
Karaciğer sintigrafisine ait RT sonrası Tmax ve T1/2 gecikme % değerleri

Grup	RTS-Tmax G %	RTS-T1/2 G %
RT (n=10)	24.3±10.2 (0-40)	22.7±15.2 (8-59)
AMF+RT (n=10)	(-) 0.1±20.0 [(-)33-25]	1.20±13.51 [(-)20-20]

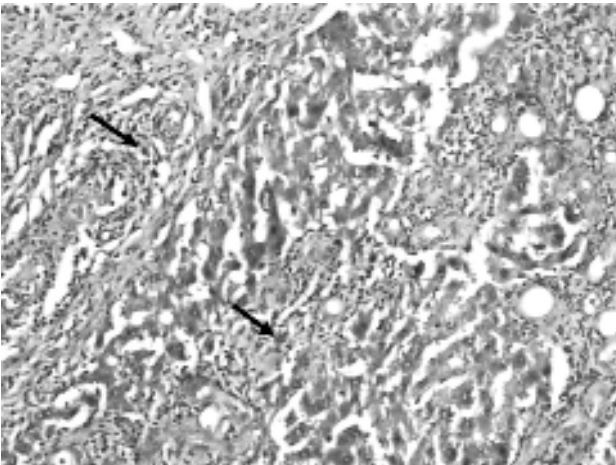
RTS-Tmax G %: Radyoterapi sonrası Tmax gecikme %'si; RTS-T1/2 G %: Radyoterapi sonrası T1/2 gecikme %'si.

Karaciğer dokusuna ait patolojik bulgular

Sıçanlara RT uygulandıktan 6 ay sonra, karaciğer kesitleri ışık mikroskopunda incelenmiştir. SF



Şekil 4. Grup I'e ait normal görünümlü karaciğer kesiti (H-E x 200).

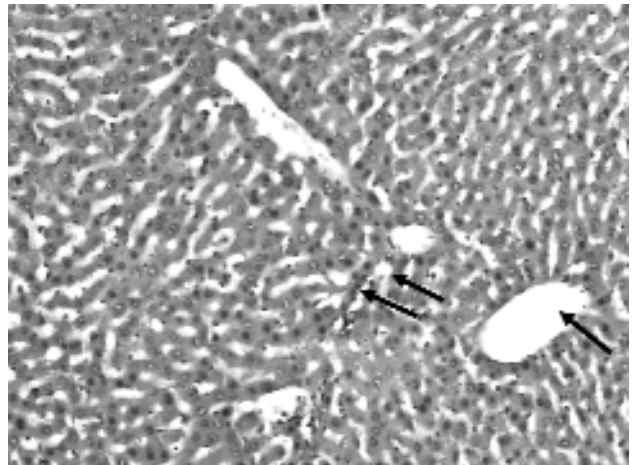


Şekil 5. Grup II'ye ait karaciğer kesiti: Karaciğer lobüllerinde yaygın dejenerasyon ve sağlam hepatosit kümeleri çevresinde fibröz bağ dokusu oluşumu (ok) (H-E x 200).

grubunda, karaciğer lobuluslarının ve hepatositlerin normal olduğu gözlenmiştir (Şekil 4).

Yalnız RT uygulanan grupta, karaciğer lobüllerinde yaygın dejenerasyon izlenmiş ve sağlam hepatosit kümeleri çevresinde fibröz bağ dokusu oluşumu görülmüştür (Şekil 5). AMF+RT grubunda ise; karaciğer çatısı korunmuştur. Santral ven düzenli yapıda izlenmekte olup (tek ok), lobuluslar çevresinde düzenli portal aralıklar (çift ok) gözlenmiştir (Şekil 6).

Sıçanlara RT uygulandıktan 6 ay sonra yapılan histopatolojik inceleme sonucunda; grup I, grup II ve grup III'e ait, elde edilen patolojik bulgulara göre derecelerin yüzde oranları Tablo 8'de verilmiştir. Radyasyona bağlı karaciğer nekrozunun ve karaciğer fibrozisinin saptanan dereceleri ise Tablo 9'da verilmiştir.



Şekil 6. Grup III'e ait karaciğer kesiti: Karaciğer çatısı korunmuştur. Santral ven düzenli yapıda izlenmekte olup (tek ok), lobuluslar çevresinde düzenli portal aralıklar (çift ok) gözlenmiştir (H-E x 200).

Tablo 8

Karaciğer dokusuna ait patolojik bulguların % oranları

Grup	Karaciğer nekrozu (%)				Karaciğerde fibrozis derece (%)			
	0	1	2	3	0	1	2	3
SF	90	10	0	0	100	0	0	0
RT	30	60	10	0	70	20	10	0
AMF+RT	70	30	0	0	100	0	0	0

Karaciğer nekrozu için SF ve RT grupları kıyaslandığında, derece 0 etki SF grubunda %90 oranında görülürken RT grubunda %30'a düşmüştür.

Tablo 9

Karaciğer dokusuna ait histopatolojik inceleme sonuçları

Grup	Sıçan No	Karaciğer nekrozu derece	Karaciğerde fibrozis derece
SF	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	0
	7	1	0
	8	0	0
	9	0	0
	10	0	0
RT	1	1	0
	2	1	0
	3	1	0
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	1
	7	3	4
	8	1	0
	9	1	0
	10	0	0
AMF+RT	1	0	0
	2	0	0
	3	1	0
	4	0	0
	5	1	0
	6	0	0
	7	1	0
	8	0	0
	9	0	0

tür. Derece 1 etki görülme oranı SF grubunda %10 iken RT grubunda %60'a çıkmıştır. Derece 2 etki görülme oranı SF grubunda %0 iken RT grubunda %10'a çıkmıştır (Tablo 8). RT ve AMF+RT grupları kıyaslandığında, derece 0 etki RT grubunda %30 oranında görülürken AMF+RT grubunda %70'e çıkmıştır. Derece 1 etki görülme oranı RT grubunda %60 iken AMF+RT grubunda %30'a düşmüştür. Derece 2 etki görülme oranı RT grubunda %10 iken AMF+RT grubunda %0 bulunmuştur (Tablo 8).

Karaciğer fibrozisi için SF ve RT grupları kıyaslandığında, derece 0 etki SF grubunda %100 oranında görülürken RT grubunda %70'e düşmüştür. Derece 1 etki görülme oranı SF grubunda %0 iken RT grubunda %20'ye çıkmıştır. Derece 2 etki görülme oranı SF grubunda %0 iken RT grubunda %10'a çıkmıştır (Tablo 8). RT ve AMF+RT grupları kıyaslandığında, derece 0 etki RT grubunda %70 oranında görülürken AMF+RT grubunda %100'e çıkmıştır. Derece 1 etki görülme oranı RT grubunda %20 iken AMF+RT grubunda %0 bulunmuştur. Derece 2 etki görülme oranı RT grubunda %10 iken AMF+RT grubunda %0 bulunmuştur (Tablo 8).

TARTIŞMA

Modern RT teknikleri kanser tedavisinde kür oranlarını ve lokal-bölgesel kontrolü artırsa da, RT'nin normal dokular üzerine toksik etkilerinin tamamen ortadan kaldırılmasını sağlayamamıştır. Radyasyona bağılı ortaya çıkan erken ve geç etkileri tedavi etmek her zaman mümkün olmayabilir. Ancak radyasyon toksitesini önlemek veya azaltmak öncelikli hedef olmalıdır. RT komplikasyonlarını önlemenin en başta gelen yolu, fraksi-

yon dozlarını düşük tutmaktır. Diğer bir yöntemde, RT alanının mümkün olduğunca sınırlı tutulmasıdır. RT yararlanımını artıran farmakolojik yaklaşımlar, radyo duyarlılaştırıcı ajanların veya radyoprotektan ajanların kullanımı şeklinde iki kategoride incelenir. Amifostin gibi radyoprotektanlar, radyasyonun tümördeki etkinliğini azaltmadan, normal hücrelerdeki etkinliği düşürür. Klinik çalışmalar, amifostinin radyasyona bağlı erken ve geç etkileri azalttığını göstermiştir. Bunun yanında amifostin kullanımı ile RT'nin tümör üzerindeki etkisi azaltılmadan istenen tümör kontrolü sağlanmıştır.^[1] RT uygulanan pek çok onkolojik vakada, RT alanına komşuluk dolayısıyla karaciğer ve böbreklerin girmesi, bu organlar üzerinde olumsuz etki oluşturabilmektedir. Bundan dolayı asıl uygulama alanı dışında bırakılması gereken, ancak mümkün olmayan bu organları korumaya yönelik yaklaşımlara gereksinim vardır. Bu yaklaşımlar arasında, karaciğer ve böbreğin verilen sitoprotektif ajanlarla korunması ilgi çekicidir. Uzun süreli sağkalım beklenen kanser hastalarının tedavisinde, amifostin bu amaçla kullanılabilir radyoprotektör bir ajandır.^[11,12]

Rasey ve ark.^[13] amifostinin aktif metabolitlerinin dokularda dağılımı ile ilgili yaptıkları hayvan çalışmasında, amifostinin defosforilasyonu ile oluşan ve en etkin metabolit olan WR-1065'in amifostin enjeksiyondan 30 dakika sonra birikme oranının sırasıyla böbrek, tükürük bezleri, karaciğer ve akciğer, bağırsak, kalp, kan, cilt, tümör, beyin de olduğunu göstermişlerdir. Tek fraksiyon ışınlama öncesi 400 mg/kg amifostin verilen sıçanlarda doz modifikasyon faktörünü (DMF) 1.74 bulmuşlardır. Işınlama öncesi 275 mg/kg amifostin vererek 2 fraksiyon ışınlanan sıçanlarda ise DMF=2.25 bulmuşlardır. Tek fraksiyon ve ışınlama öncesi 400 mg/kg amifostin verilen hayvanlarda *lethal* doz (LD50) 7 Gy bulunmuştur. İki fraksiyonda 275 mg/kg amifostin verilerek ışınlanan sıçanlarda LD50 30 Gy olarak bulunmuştur.

Williams ve ark.^[4] farelerde yaptıkları çalışmada, ışınlamadan önce 400 mg/kg amifostin kullanımının böbrek üzerinde radyasyon hasarını sınırlı olarak azalttığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, fare böbreğinin radyasyona verdiği cevap, nit-

roimidazol ve misonidazol gibi radyo duyarlılaştırıcı ajanlar veya radyoprotektan ajan olan amifostin verilerek değerlendirilmiştir. Fonksiyonel olarak anlamlı radyoproteksiyon, ışınlamadan 30 dakika önce intraperitoneal olarak amifostin verilmesi ile sağlanmıştır. Sakrifikasyon sonrası değerlendirmede amifostin kullanımı ile radyoproteksiyon sağlandığını doğrulamıştır. Jirtle ve ark.^[8] amifostinin hepatositler üzerinde koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırdıkları çalışmada, ışınlamadan 30 dakika önce intraperitoneal olarak 400 mg/kg amifostin enjeksiyonu uygulamışlardır. Bizim çalışmamızda, bu literatür bilgilerine dayanarak, öncelikle 400 mg/kg amifostin RT'den 30 dakika önce uygulanmıştır.

Hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar, böbreğin radyasyon duyarlı bir organ olduğunu göstermiştir. 1950 ve 1960'lı yıllarda radyasyon uygulamalarından sonra oluşan klinik sendrom ve histopatolojik gözlemler tanımlanmıştır.^[14,15] Böbrek hasarı ışınlama sonrası erken dönemde (6-12 aylar arasında) tanınabilmiştir. Sintigrafik yöntemler noninvaziv olduğundan takip süresince tekrarlanabilir özellik taşımaktadır. Çok sayıda araştırmada, uzun süreli sağkalım beklenen hastalarda, ışınlama sonrası böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için, sintigrafik yöntemler kullanılmıştır.^[16]

Dinamik karaciğer sintigrafisi de böbrek sintigrafisi gibi, noninvaziv ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Karaciğer parankim fonksiyonlarının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. Radyasyon hepatiti nedeniyle oluşan fonksiyon kaybının erken saptanması amacıyla ve radyasyon hepatitinin izleminde kullanılabilir.^[16]

Bizim çalışmamızda da, sintigrafi çekiminin noninvaziv ve tekrarlanabilir bir yöntem olması gözönünde bulunduruldu. Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla, RT öncesinde ve RT'den 6 ay sonra böbrek ve karaciğer sintigrafileri çekimi yapıldı. RT öncesinde, yalnız RT uygulanan grup ile AMF+RT uygulanacak grup arasında ışınlanan böbreğin fonksiyona katılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Bu sonuç, RT öncesinde böbrek fonksiyonları açısından aralarında fark bulunmayan iki grup oluşturduğumuzu gös-

termiştir. RT sonrası 6. ayda, yalnız RT uygulanan sıçanlarda ışınlanan böbreğin fonksiyona katılımı, RT öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gösterirken ($p=0.005$), AMF+RT grubunda ışınlanan böbreğin fonksiyona katılımında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Bu iki grupta, RT sonrası meydana gelen böbrek fonksiyon kaybı, birbirleriyle kıyaslandığında, yalnız RT uygulanan sıçanlarda, istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.0002$). Radyoprotektif bir ajan olan amifostin kullanımı ile böbrek fonksiyonlarında sintigrafik olarak korunma sağlanmıştır.

Çalışmamızda, karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi için karaciğer sintigrafisi çekilmiştir. Karaciğer sintigrafisi değerlendirilirken hatırlanması gereken parametreler vardır. Karaciğerin ekstraksiyon ve sekresyon fonksiyonlarını sırasıyla, Tmax ve T1/2 gösterir. Tmax (dk), hepatositlerin ekstraksiyon fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir ve enjeksiyonu takiben Tc-99m mebrofeninin karaciğerde en yüksek yoğunluğa ulaşması için geçen süreyi ifade eder. Bu sürenin uzaması, hepatositlerin ekstraksiyon fonksiyonlarının bozulduğunun kantitatif bir göstergesidir. T1/2 (dk), hepatositlerin sekresyon fonksiyonunun değerlendirmesinde kullanılan bir parametredir. Ekstraksiyon sonrası hepatositler tarafından konsantre edilen Tc-99m mebrofeninin safra yollarına atılım hızını ifade eder. Pik aktivitenin yarılanması için geçen süre sekresyon hızının ölçülmesinde kullanılan en yaygın parametredir ve bu sürenin uzaması hepatositlerin sekresyon fonksiyonlarının bozulduğunun bir göstergesidir. RTS-Tmax G %, karaciğerde radyasyon sonrası meydana gelebilecek ekstraksiyon kaybının yüzdesel olarak hesaplanmasıyla elde edilmiştir. RTS-T1/2 G %, karaciğerde radyasyon sonrası meydana gelebilecek sekresyon kaybının yüzdesel olarak hesaplanmasıyla elde edilmiştir.

RT öncesinde, RT ve AMF+RT grupları arasında yapılan karşılaştırmada, Tmax ve T1/2 için istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$). Bu sonuç RT öncesinde, her iki grup arasında karaciğer fonksiyonları açısından da farklılık olmadığını göstermiştir. RT grubunda

Tmax ve T1/2 süresinde RT sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzama izlenirken (sırasıyla $p=0.008$ ve $p=0.005$), AMF+RT grubunda her iki parametrenin RT öncesi ve RT sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). RT uygulanması ile hepatositlerin ekstraksiyon ve sekresyon fonksiyonunda bozulma olmuştur. Amifostin ardından RT uygulanması ile hepatositlerin ekstraksiyon ve sekresyon fonksiyonunda düzelme sağlanmıştır. RTS-Tmax G %'si ve RTS-T1/2 G %, RT grubunda, AMF+RT grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak izlenmiştir (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.003$). Sonuç olarak çalışmamızda, amifostin uygulanmasıyla, böbrek fonksiyonlarında olduğu gibi karaciğer fonksiyonlarında da sintigrafik olarak korunma sağlandığı saptanmıştır.

Araştırmacılar, böbrek ışınlanmasını takiben oluşan erken ve geç değişiklikleri tanımlamışlardır. Geç değişiklikler ise total böbrek kitlesinde küçülme, interlobüler ve arkuat arterlerde sklerozan değişiklikler, glomerüler kapiller ağın önemli oklüzyonu ve glomerüler hiyalinizasyonu ile ilerleyici tübül atrofisini içermektedir. Tüm bu değişiklikler önemli derecede interstisyel fibrozis ile ilişkilidir. Biz de çalışmamızda, böbrekte ışınlama sonucu oluşan geç etkileri değerlendirmek amacıyla, böbrekte tübülüs atrofisinin ve böbrekte fibrozisin derecelerini belirledik. Kontrol grubuna göre RT grubunda tübülüs atrofisi ve fibrozis derece 0 görülme oranlarının sırasıyla %80'den %20'e düştüğü saptanmıştır. Derece 1-2 görülme oranlarının ise sırasıyla %20'den %70'e ve %0'dan %10'a yükseldiğini saptanmıştır. Çalışmamızda, RT uygulanması ile ışık mikroskopunda yapılan histopatolojik incelemelerde tübülüs atrofisi ve fibrozis görülme oranlarında artış eğilimi saptanmıştır.

Amifostinin RT, alkilleyici ajanlar ve sisplatin karşı normal dokuyu koruduğu, özellikle hematolojik toksisiteyi azalttığı saptanmıştır.^[17,18] Kemp ve ark.^[19] tarafından over kanserli hastalarda yapılan faz III çalışma ile amifostinin koruyuculuğu gösterilmiştir. Çalışmaya katılan 242 hastaya 1000 mg/m² siklofosfamid ve 100 mg/m² sisplatin verilmiştir. Çalışma kollarından biri 910 mg/m² ami-

fostin ve KT, diğer kol sadece KT almıştır. Amifostin alan grupta nefrotoksisitede anlamlı azalma saptanmıştır. Gruplar arasında antitümöral etkinlik açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda, AMF+RT ile RT grupları kıyaslandığında, derece 0 tübülüs atrofisi görülme oranı %20'den %40'a yükselirken fibrozis görülme oranı (%40) değişmemiştir. Derece 1 tübülüs atrofisi görülme oranında AMF+RT grubunda RT grubuna göre %70'den %50'ye düşme görülürken, derece 2 görülme oranı (%10) ise aynı kalmıştır. Derece 2 böbrekte fibrozis oranı ise %30'dan %0'a düşmüştür. Çalışmamız histopatolojik bulguları amifostinin koruyuculuğunu destekleme eğilimindedir. Donaldson ve ark.^[7] böbrekte radyasyon hasarı üzerine amifostinin etkilerini araştırmıştır. Bu çalışma sonucu, amifostinin böbrek büyümesi ve fonksiyonları üzerine koruyucu etkisinin bulunduğu ancak meydana gelen histopatolojik değişikliklerin bu bulgularla iyi korele olmadığı rapor edilmiştir. Donaldson ve ark.^[7] çalışmasına benzer şekilde, bizim çalışmamızda da amifostinin sintigrafik olarak böbrek fonksiyonları üzerine koruyuculuğu gözlenirken, histopatolojik inceleme ile amifostinin koruyuculuğu yönünde bulgular elde edilmiştir.

Symon ve ark.^[20] tarafından sıçan karaciğer tümör modelinde amifostin uygulamasının hepatotoksisite üzerine selektif koruyucu etkisi araştırılmıştır. Karaciğerine tümör implante edilen sıçanlara portal venden veya femoral venden 200 mg/kg amifostin uygulanmış ve 15-20 dakika sonra karaciğere Kobalt 60 ile tek fraksiyonda 6 Gy ışınlama uygulamışlardır. Karaciğer korunması *in vitro* olarak hepatosit mikronükleus sayımı ile değerlendirilirken, tümör korunması *in vitro-in vivo* klonojenik sağkalım ile değerlendirilmiştir. Araştırmacılar tarafından aktif metabolitler, tümörde ve normal karaciğer dokusunda elektrokimyasal bir değerlendirme yapılarak kaydedilmiştir. Bu çalışma sonucunda, sistemik ve bölgesel amifostin uygulamasının etkin ve seçici bir şekilde hepatositleri koruduğu ancak tümörü korumadığı bulunmuştur. Amifostinin portal ven uygulamasının sistemik uygulamaya göre daha etkin olduğu ve ilacın seçici radyoprotektan olduğu rapor edilmiştir.

1960'lı yılların başlarından itibaren, karın bölgesine uygulanan ışınlamalar sonucu gelişen önemli hepatik lezyonlar ortaya konmuştur. Hepatik ışınlamadan 2-4 ay sonra radyasyona bağlı karaciğer hastalığı gelişmektedir. Radyasyona bağlı karaciğer hastalığı, klinik ve patolojik olarak iki yolla ortaya konmaktadır. Patolojik olarak gösterilen lezyon, veno-oklüziv hastalıktır. Karaciğerin ışınlanan volümüne ve radyasyon dozlarına bağlı ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda, radyasyon hasarının geç dönemde değerlendirilmesi amacıyla karaciğer nekrozu ve fibrozisinin dereceleri belirlenmiştir. RT grubunda SF grubuna göre, derece 0 karaciğer nekrozu görülme oranı %90'dan %30'a ve fibrozis görülme oranı da %100'den %70'e düşmüştür. Derece 1-2 karaciğer nekrozu görülme oranı sırasıyla %10'dan %60'a ve %0'dan %10'a yükselmiştir. Karaciğerde fibrozis derece 1-2 görülme oranları ise sırasıyla %0'dan %20'ye ve %0'dan %10'a yükselmiştir. Bu bulgular ışığında RT'nin literatür bilgileri ile de uyumlu olarak çalışmamızda karaciğer nekrozu ve fibrozisi oluşturduğu söylenebilir.

Jirtle ve ark.^[8] sıçanlarda, amifostinin hepatositler üzerinde koruyucu etkisi olup olmadığını araştırmışlardır. Işınlamadan hemen sonra amifostin (400 mg/kg) enjeksiyonu yapılmasının hepatositler üzerine koruyuculuğunun olmadığı, buna karşın ışınlamadan 30 dakika önce intraperitoneal olarak uygulanan aynı dozda amifostinin parenkimal hepatositleri koruduğu gösterilmiştir. Ancak 200 mg/kg altında dozlar kullanılması ile ilacın koruyuculuğunda azalma oluşmuştur. Bizim çalışmamızda, AMF+RT grubu RT grubu ile kıyaslandığında derece 0 karaciğer nekrozu görülme oranı %30'dan %70'e ve karaciğerde fibrozis görülme oranı ise %70'den %100'e yükselmiştir. Derece 1-2 karaciğer nekrozu görülme oranı sırasıyla %60'dan %30'a ve %10'dan %0'a düşmüştür. Karaciğerde fibrozis derece 1-2 görülme oranları sırasıyla %20'den %0'a ve %10'dan %0'a düşmüştür. Çalışmamız histopatolojik bulguları amifostinin karaciğer nekrozu ve fibrozisini azaltma eğiliminde olduğunu göstermiştir ki bu literatürle uyumludur. Histopatolojik olarak daha güçlü veriler elde etmek için daha fazla sayıda hayvan ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Curran WJ. Radiation-induced toxicities: the role of radioprotectants. *Semin Radiat Oncol*. 1998;8(4 Suppl 1):2-4.
2. Beauvois S, Van Houtte P. Late effects of radiations on the kidney. [Article in French] *Cancer Radiother* 1997;1(6):760-3. [Abstract]
3. Geraci JP, Mariano MS, Jackson KL. Hepatic radiation injury in the rat. *Radiat Res* 1991;125(1):65-72.
4. Williams MV, Denekamp J. Modification of the radiation response of the mouse kidney by misonidazole and WR-2721. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(11):1731-6.
5. Ramadan LA, Shouman SA, Sayed-Ahmed MM, El-Habit OH. Modulation of radiation-induced organs toxicity by cremophor-el in experimental animals. *Pharmacol Res* 2001;43(2):185-91.
6. Ramadan LA, Roushdy HM, Abu Senna GM, Amin NE, El-Deshw OA. Radioprotective effect of silymarin against radiation induced hepatotoxicity. *Pharmacol Res* 2002;45(6):447-54.
7. Donaldson SS, Moskowitz PS, Evans JW, Fajardo LF. Protection from radiation nephropathy by WR-2721. *Radiat Res* 1984;97(2):414-23.
8. Jirtle RL, Pierce LJ, Crocker IR, Strom SC. Radiation protection of rat parenchymal hepatocytes with S-2-(3-aminopropylamino)ethylphosphorothioic acid. *Radiother Oncol* 1985;4(3):231-7.
9. Hwang JM, Chan DC, Chang TM, Tsao TY, Tsou SS, Lu RH, et al. Effects of oral arginine and glutamine on radiation-induced injury in the rat. *J Surg Res* 2003;109(2):149-54.
10. Inomata T, Itoh S, Kariya S, Mesaki K, Nishioka A, Ogawa Y, et al. Late pathologic changes in guinea pig kidneys irradiated with conventional fractionation and hyperfractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(1):171-7.
11. Wrembel-Wargocka J, Jabslonska H, Chomiczewski K. Clinical use of Amifostine (WR-2721) as a preparation protecting healthy tissues from the cytotoxic effects of chemotherapy and radiation therapy. *Przegł Lek* 1996;53(11):820-5.
12. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP; American Society of Clinical Oncology Chemotherapy and Radiotherapy Expert Panel. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2895-903.
13. Rasey JS, Nelson NJ, Mahler P, Anderson K, Krohn KA, Menard T. Radioprotection of normal tissues against gamma rays and cyclotron neutrons with WR-2721: LD50 studies and 35S-WR-2721 biodistribution. *Radiat Res* 1984;97(3):598-607.
14. Cassady JR. Clinical radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1249-56.
15. Schuchter LM. Guidelines for the administration of amifostine. *Seminars in Oncology* 1996; Vol 23, No 4, Suppl 8:40-3.
16. Dewit L, Anninga JK, Hoefnagel CA, Nooijen WJ. Radiation injury in the human kidney: a prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(4):977-83.
17. Spencer CM, Goa KL. Amifostine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential as a radioprotector and cytotoxic chemoprotector. *Drugs* 1995;50(6):1001-31.
18. Capizzi RL. Clinical status and optimal use of amifostine. *Oncology (Williston Park)* 1999;13(1):47-59.
19. Kemp G, Rose P, Lurain J, Berman M, Manetta A, Roullet B, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(7):2101-12.
20. Symon Z, Levi M, Ensminger WD, Smith DE, Lawrence TS. Selective radioprotection of hepatocytes by systemic and portal vein infusions of amifostine in a rat liver tumor model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(2):473-8.